



prof. dr hab. Jacek Jaworski

Warszawa, 10 września 2025 r.

Pracownia Neurobiologii Molekularnej i Komórkowej

Międzynarodowy Instytut Biologii Molekularnej i Komórkowej

Ks. Trojdena 4, 02-109 Warszawa

OCENA OSIĄGNIĘCIA HABILITACYJNEGO ORAZ DOROBKU NAUKOWEGO DOKTOR IRENY MAJKUTEWICZ.

1. Ocena osiągnięcia habilitacyjnego

Na osiągnięcie habilitacyjne pani dr Ireny Majkutewicz, zatytułowane „Ocena potencjału terapeutycznego fumaranu dimetylu w szczurzym modelu choroby Alzheimera” składa się cykl 6 publikacji wraz z dołączonym autoreferatem. W czterech spośród tych prac Habilitantka jest pierwszą i zarazem korespondencyjną autorką. W jednej autorką ostatnią i korespondującą i w jednej drugą współautorką. Spośród sześciu omawianych prac, pięć stanowi prace eksperymentalne, zaś jedna jest pracą przeglądową. Omawiane prace ukazały się w latach 2016-2024, w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Były to *Behav Brain Res.* (IF = 3,002; Majkutewicz i wsp., 2016), *Brain Res.* (IF = 2,929; Majkutewicz i wsp., 2018), *Int J Mol Sci* (IF = 5,6; Kurowska-Rucińska i wsp., 2022), *J. Inflamm Res* (IF = 4,5; Wrona i wsp., 2022), *Mol. Neurobiol.* (IF = 4,6; Majkutewicz i wsp., 2024) oraz *Eur. J Pharmacol.* (IF = 5,0; Majkutewicz i wsp., 2022). Do osiągnięcia habilitacyjnego dołączono wymagane oświadczenia autorów, określające ich udział w powstaniu publikacji. Ich analiza wraz z omówionym w wykazie osiągnięć naukowych albo artystycznych opisem wkładu Habilitantki w powstanie tych publikacji pozwala stwierdzić, iż istotnie był on kluczowy.

Głównym celem osiągnięcia habilitacyjnego pani dr Ireny Majkutewicz było określenie w modelu przedklinicznym sporadycznej choroby Alzheimera (AD) potencjału terapeutycznego fumaranu dimetylu, związku o podwójnym działaniu, przeciwzapalnym i antyoksydacyjnym. Choroba Alzheimera jest jedną z najpowszechniejszych chorób neurodegeneracyjnych, która wpływa w dramatyczny sposób na miliony pacjentów na całym świecie, odbierając im to co powszechnie uważamy za istotę naszej egzystencji – pamięć i pełnię świadomości. Ze względu na swój chroniczny charakter choroba ta w sposób ciężki do wyobrażenia dotyka także bliskich pacjentów. Z kolei z ekonomicznego punktu widzenia generuje ogromne obciążenia dla systemu opieki zdrowotnej i ukryte straty gospodarcze związane z ograniczonymi możliwościami pracy zawodowej przez najbliższych osób dotkniętych AD. Jednocześnie wciąż nie dysponujemy skutecznymi sposobami leczenia tej choroby, choć mamy świadomość, iż wraz ze starzejącymi się społeczeństwami problem AD będzie

narastał lawinowo. Dlatego badania nad potencjalnymi lekami skutecznie obniżającymi lub opóźniającymi objawy AD, w tym te prowadzone przez Habilitantkę, w mojej opinii są bardzo wartościowe. W swoich badaniach Habilitantka zastosowała model bardzo zbliżony do sporadycznej formy AD, która dotyka większość pacjentów. Jest to ważne, gdyż wiele badań jest prowadzonych na modelach imitujących genetyczne warianty AD, które w sumie można uznać za mniej typowe.

Cztery spośród publikacji wchodzących w skład osiągnięcia naukowego Habilitantki opisują badania nad „terapeutycznym” wpływem podania fumaranu dimetylu na zmiany neurodegeneracyjne, zapalne i kognitywne oraz neurogenezę, wywołane podaniem dokomorowym streptozotocyny (STZ) szczurom w różnym wieku i w różnym okresie po podaniu STZ. W publikacji Majkutewicz i wsp. (2016) Habilitantka wykazała „lecniczy” efekt fumaranu dimetylu u młodych szczurów, którym poddano STZ na pamięć długo- i krótkotrwałą, przeżywalność neuronów hipokampa i przyśrodkowej przegrody. Habilitantka stwierdziła również zmniejszenie ekspresji cytokin, zarówno pro jak i przeciw zapalnych. W kolejnej pracy (Majkutewicz i wsp., 2018), przeprowadzono analogiczne analizy, plus analizę aktywacji mikrogleju u szczurów „starych” (22 miesięczne zwierzęta) i uzyskane wyniki porównano z wynikami analiz z pracy z roku 2016. W efekcie, dr Irena Majkutewicz wykazała, iż STZ powodował silniejsze zmiany u zwierząt starych, ale jednocześnie fumaran dimetylu miał u nich, znacznie lepsze efekty terapeutyczne. Z kolei w pracy Kurowska-Rucińska i wsp. (2022), autorzy skupili się na analizie wpływu STZ i fumaranu dimetylu na neurogenezę w mózgu dojrzałych i „starych” zwierząt. Neurogeneza w obu niszach neurogennych pogarszała się wraz z wiekiem i STZ pogłębiała ten efekt. Zmiany w neurogenezie korelowały ze spadkiem produkcji BDNF oraz z pogorszeniem funkcji kognitywnych. Fumaran dimetylu poprawiał wszystkie parametry, co doprowadziło Habilitantkę do wniosku, iż ma on właściwości prokognitywne poprzez poprawę neurogenezy. Jednak moim zdaniem choć w pracy tej poczyniono ważne i ciekawe obserwacje, wniosek ten bez przeprowadzenia badań funkcjonalnych jest przedwczesny i oparty tylko na korelacji dwóch zjawisk. Również, rola neurogenezy w efektywności wykonywania zastosowanych w badaniach testów behawioralnych jest przedmiotem dyskusji i niekoniecznie jest uznawana przez wszystkich badaczy zajmujących się neurogenezą. W końcu ostatnia z czterech prac, Majkutewicz i wsp. (2024) skupiała się na analizie efektów „terapii” fumaranem dimetylu na tzw. późne skutki podania STZ, odpowiadające zaawansowanemu stadium AD. Uzyskane wyniki są bardzo obiecujące, gdyż wskazują, iż późna terapia może skutecznie poprawiać funkcje kognitywne. Jest to szczególnie istotne, gdyż AD jest diagnozowana w relatywnie późnym stadium. Podsumowując, omówione powyżej prace dostarczają ciekawych informacji na temat potencjału terapeutycznego fumaranu dimetylu w leczeniu AD. Należy mieć nadzieję, iż wyniki te potwierdzą się również w badaniach na pacjentach, co niekoniecznie miało miejsce np. w przypadku ALS, jak opisuje to Habilitantka w wyczerpującej pracy przeglądowej, będącej częścią osiągnięcia habilitacyjnego. Moim zastrzeżeniem

do tej części osiągnięcia habilitacyjnego jest nadmierne rozproszenie wyników pomiędzy liczne manuskrypty. W moim odczuciu, zebranie ich wszystkich razem w jednym manuskrypcie, najlepiej uzupełnionym o badania funkcjonalne wiążące poprawę neurogenezy z pozytywnym efektem fumaranu dimetylu, dawałoby szansę ich opublikowania w dużo bardziej prestiżowym czasopiśmie, co zwiększyłoby ich oddziaływanie na środowisko naukowe. Zdaję sobie jednak sprawę z faktu, iż obecny system oceny jednostek naukowych nie sprzyja takiemu podejściu.

Nieco odrębną tematyką zajęto się w pracy Wrona i wsp. (2022). W tym przypadku, sprawdzano zmiany markerów zapalnych w modelu AD wywołanego podaniem STZ we krwi obwodowej i śledzionie i wykazano, iż podanie fumaranu dimetylu łagodzi zmiany limfocytów i markerów zapalnych spowodowane zarówno „podeszłym wiekiem szczurów, jak i podaniem STZ. Jak podkreśla Habilitantka, są to wyniki ważne z punktu widzenia potencjalnej terapii AD u ludzi, gdzie większość pacjentów jest w podeszłym wieku.

Podsumowując, przedstawione mi do oceny osiągnięcie habilitacyjne pani dr Ireny Majkutewicz, w moim przekonaniu, ma niezaprzeczalną wartość naukową i potencjalnie też aplikacyjną, gdyż dostarczyło kluczowej wiedzy na temat potencjalnego użycia dimetylu fumaranu w terapii sporadycznych przypadków AD.

2. Ocena dorobku naukowego

W zasadzie cała kariera naukowa pani dr Ireny Majkutewicz jest związana z Katedrą Fizjologii Zwierząt Wydziału Biologii, Geografii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego, gdzie w roku 1996 podjęła jednolite studia magisterskie na kierunku Biologia. W roku 2001, Habilitantka otrzymała tytuł zawodowy magistra nauk biologicznych na podstawie pracy magisterskiej zatytułowanej „Wpływ immunizacji komórkami białaczki mysiej YAC-1 na ekspresję protonkogenu c-fos w mózgu oraz na aktywność cytotoksyczną NK i obraz białokrwinkowy u szczura”, której promotorem był prof. dr hab. Juliusz Tokarski. W roku 2001 pani dr Majkutewicz podjęła studia doktoranckie w Środowiskowym Studium Doktoranckim z Biologii i Oceanologii Uniwersytetu Gdańskiego. W roku 2003 podjęła pracę na etacie naukowo-dydaktycznym, kontynuując jednak badania do swojej rozprawy doktorskiej. W roku 2008 obroniła pracę doktorską zatytułowaną „Topografia procesów aktywacyjnych w mózgu szczura po jednostronnych uszkodzeniach i stymulacji brzusznej pola nakrywki śródmózgowia”, której promotorem była prof. dr hab. Weronika Trojnar-Tokarska. Warto podkreślić, iż w tym okresie Habilitantka miała przerwę w karierze naukowej związaną z urlopem macierzyńskim. Efektami projektu doktorskiego były dwie publikacje w średniej jakości czasopismach neurobiologicznych o zasięgu międzynarodowym. Ich rozpoznawalność jest dość ograniczona, gdyż w sumie były one cytowane 18 razy w ciągu ostatnich 15 lat. W przypadku obu publikacji Habilitantka jest pierwszą autorką. Zostały one opublikowane już po uzyskaniu stopnia

doktora. Stanowią one, część drugiego z osiągnięć naukowych wymienionych przez dr Majkutewicz w autoreferacie tzn. określenia zależności czynnościowych pomiędzy wybranymi strukturami układu mezolimbicznego i wpływu indywidualnej zmienności behawioralnej na aktywność struktur limbicznych, o którym piszę nieco więcej poniżej. Podsumowując dorobek dr Ireny Majkutewicz z okresu przed doktoratem jest on solidny choć nie wybitny.

W okresie po uzyskaniu stopnia doktora, Habilitantka kontynuowała pracę w Katedrze Fizjologii Zwierząt, od 2009 już jako adiunkt, poszerzając znacząco zakres swoich zainteresowań badawczych, skupiających się jednak w dużej mierze na tematyce uszkodzeń i degeneracji układu nerwowego. W tym czasie miała dwie dłuższe przerwy w karierze związane urlopem macierzyńskim. Odbyla też dwumiesięczny staż naukowy na terenie Gdańska, poza jednostką macierzystą. Do kluczowych nurtów badań Habilitantki, oprócz tematyki głównego osiągnięcia habilitacyjnego omówionego w pkt 1. należały:

- (1) określenie zależności czynnościowych pomiędzy wybranymi strukturami układu mezolimbicznego i wpływu indywidualnej zmienności behawioralnej na aktywność struktur limbicznych,
- (2) studia nad wpływem głębokiej stymulacji jądra niskowzgórzowego na objawy motoryczne i pozamotoryczne, wybrane parametry aktywacji ośrodkowego i obwodowego układu odpornościowego oraz poziom aktywacji neuronalnej w szczurzym modelu choroby Parkinsona,
- (3) weryfikacja potencjału terapeutycznego genisteiny w chorobie Alzheimer.

Pierwszy z nurtów badawczych jest najbardziej obszerny i z największym indywidualnym udziałem Habilitantki. W jego ramach powstało 5 publikacji naukowych opublikowanych w średniej jakości czasopismach o zasięgu międzynarodowym. Być może fakt opublikowania w średniej jakości czasopismach tłumaczy relatywnie małą liczbę cytowań, skądinąd bardzo ciekawych wyników. Uzyskane wyniki można podzielić na trzy zasadnicze grupy. Pierwsze dwie omówione publikacje, zawierające wyniki pracy doktorskiej dotyczą plastyczności pourazowej w układzie mezolimbicznym. W efekcie przeprowadzonych badań Habilitantka odkryła, iż za zjawisko torowania reakcji wyzwalającej w strukturach mezolimbicznych półkuli nieuszkodzonej odbywa się pośrednio przez zahamowanie transmisji gabaergiczej z brzuszego palium do VTA półkuli nieuszkodzonej oraz wykluczyła udział w transmisji cholinergiczej z jąder nakrywki. Są to wyniki pozwalające zrozumieć zarówno zjawiska kompensacyjne zachodzące po uszkodzeniu, jak również uzyskać wgląd w skomplikowaną sieć niebezpośrednich połączeń międzypółkulowych pomiędzy strukturami mezolimbicznymi. Prace 3-4 opisują rolę wybranych struktur układu mezolimbicznego w regulacji ważnych reakcji fizjologicznych oraz modulacji rytmu theta. W końcu ostatnia praca, moim zdaniem

najciekawsza, skupia się na coraz popularniejszym zagadnieniu różnic międzysobniczych, w tym przypadku wpływu stresu na aktywność struktur limbicznych. Dr Irena Majkutewicz wykazała, iż istnieją istotne różnice w aktywności tych struktur pomiędzy zwierzętami o różnej aktywności lokomotorycznej i pozycji socjalnej. Podsumowując w mojej opinii, ten nurt badań wypełnia wymóg formalny dodatkowego osiągnięcia naukowego.

Pozostałe dwa nurty badawcze wpisują się w zainteresowania Habilitantki terapiami chorób neurodegeneracyjnych (Alzheimera i Parkinsona) i ich wpływem zarówno na układ nerwowy, jak i immunologiczny. Jednak nie będę ich omawiał szczegółowo, gdyż udział dr Ireny Majkutewicz w tych badaniach nie był wiodący, choć niewątpliwie jej doświadczenie eksperymentalne było kluczowe dla uzyskania wartościowych wyników i powstania publikacji. Tych ostatnich powstało trzy i ukazały się w czasopismach o zasięgu międzynarodowych, wszystkich plasujących się w Q1. Warto też podkreślić, że badania nad zastosowaniem genisteiny, były podstawą współautorstwa patentu, co wcale nie jest częste wśród biologów.

Oprócz prac wykonanych w jednostce macierzystej, jak wspomniałem powyżej Habilitantka odbyła dwumiesięczny staż w Gdańskim Uniwersytecie Medycznym, gdzie uczestniczyła w badaniach niezwiązanych ze swoimi projektami w jednostce macierzystej. Do momentu złożenia dokumentów do RDN, badania te zaowocowały tylko doniesieniem zjazdowym i publikacją w przygotowaniu. W tym miejscu czuję się zobowiązany, jako recenzent dorobku naukowego pani dr Majkutewicz, odnieść się do zapisów ustawowych opisujących wymagania formalne wobec osób ubiegających się o stopień doktora habilitowanego. Stwierdzają one jasno, iż warunkiem formalnym jest „*wykazanie się istotną aktywnością naukową lub artystyczną w co najmniej dwóch różnych instytucjach naukowych*”. Nie ukrywam, że w mojej opinii odbyty przez panią dr Majkutewicz nie do końca jest zgodny z duchem tego zapisu. Jednocześnie RDN zwraca uwagę, iż „*spełnienie przesłanki tej może wzbudzać szczególne wątpliwości, z tej przyczyny, iż brak jest w obowiązujących przepisach prawa legalnej definicji pojęcia „aktywność naukowa”, a samo pojęcie to ma charakter nieostrej. W opinii Rady Doskonałości Naukowej pojęcie to należy rozumieć szeroko. Aktywność ta dotyczyć może uzyskiwania w innej uczelni, instytucji naukowej czy instytucji kultury osiągnięć naukowych czy też tworzenia własnego dorobku naukowego.*” Dlatego jednak uznaję, iż jest on zgodny z literą zapisu i muszę uznać, iż od strony formalnej wymóg ten został wypełniony choć w najmniejszym możliwym wymiarze.

W sumie w dorobku pani dr Ireny Majkutewicz, w momencie składania dokumentacji, było 19 prac naukowych w czasopismach międzynarodowych, które łącznie były cytowane 262 razy (nie wliczając autocytowań). Biorąc pod uwagę zarówno tematykę badań, jak i czas aktywnej kariery naukowej nie świadczy to o bardzo szerokim rozpoznaniu wyników pracy badawczej Habilitantki. Oprócz opublikowanych manuskryptów w dorobku dr Ireny Majkutewicz jest 68 doniesień zjazdowych. Jest to liczba niewątpliwie imponująca, choć analiza szczegółów pozostawia niedosyt.

Spośród tych doniesień tylko 9 było aktywnie zaprezentowane przez Habilitantkę. Co więcej, większość była prezentowana na konferencjach krajowych. Ponownie, biorąc pod uwagę cały okres aktywności naukowej dr Irena Majkutewicz jej rola w aktywnym upowszechnianiu wyników w środowisku naukowym w mojej ocenie powinna być większa.

Podsumowując, uważam, że pomimo ciekawej tematyki badawczej, dorobek naukowy Habilitantki jest raczej przeciętny, przede wszystkim ze względu na jego znaczne rozdrobnienie, relatywnie niską rozpoznawalność i fakt, budowania go w dużej mierze tylko w jednej krajowej placówce naukowej. Jednocześnie, muszę stwierdzić, iż spełnia on formalne wymagania stawiane w postępowaniu habilitacyjnym.

3. Ocena dorobku dydaktycznego i popularyzatorskiego oraz współpracy międzynarodowej

Przedstawiona do oceny dokumentacja wskazuje, iż pani dr Irena Majkutewicz posiada znaczący dorobek dydaktyczny. Habilitantka od początku studiów doktoranckich uczestniczyła w prowadzeniu ćwiczeń w ramach różnych kursów skupiających się na neurofizjologii, neuroanatomii, podstaw zachowania czy neuropsychobiologii. Od 2017 roku prowadzi lub współprowadzi również trzy wykłady. Jeśli chodzi o opiekę indywidualną nad pracą naukową studentów to Habilitantka, w ciągu ostatnich 14 lat była promotorką 28 prac licencjackich i 18 prac magisterskich. Ponadto pełniła rolę promotora pomocniczego w jednym przewodzie doktorskim. Pani dr Irena Majkutewicz uczestniczy również aktywnie w popularyzacji nauki na terenie Trójmiasta angażując się w Festiwalu Nauki, Dni Mózgu czy wykłady dla licealistów. Zatem w mojej ocenie dorobek dydaktyczny i popularyzatorski Habilitantki jest niewątpliwie duży i zasługujący na wysoką ocenę.

Przedstawiony w Autoreferacie opis badań poza jednostką macierzystą jasno wskazuje, iż Habilitantka nie prowadziła i nie prowadzi badań we współpracy międzynarodowej. Również współpraca krajowa jest ograniczona (dwumiesięczny pobyt w innej jednostce naukowej na terenie Gdańska oraz bycie wykonawcą w grantie Sonata kierowanym przez dr inż. Ewelinę Honkisz-Orzechowską z UJ). W mojej ocenie ta część działalności naukowej pani dr Ireny Majkutewicz jest rozczarowująca i choć może z formalnego punktu widzenia jest wystarczająca, ciężko mi jest ją ocenić pozytywnie. Wydaje mi się, iż w przyszłości Habilitantka powinna zwrócić większą uwagę na ten aspekt swojej kariery i badań naukowych.

Na koniec chciałbym też nawiązać do działalności organizacyjnej. Pani dr Irena Majkutewicz uczestniczy aktywnie w organizacji życia wydziału, recenzuje też zarówno prace studentów, jak i w czasopiśmie o zasięgu międzynarodowym. Zatem ten aspekt można uznać za zadowalający.

Podsumowując moją ocenę dorobku dydaktycznego, organizacyjnego i współpracę zagraniczną Habilitantki, stwierdzam, iż dwa pierwsze aspekty można ocenić pozytywnie, natomiast współpracę międzynarodową oceniam jako niewystarczającą.

Wniosek końcowy

Podsumowując moją ocenę osiągnięcia habilitacyjnego i dorobku naukowego dr Ireny Majkutewicz, stwierdzam, że jej osiągnięcia naukowe formalnie odpowiadają wymaganiom stawianym kandydatom ubiegającym się o stopień doktora habilitowanego określonym w art. 219 ust. 1 pkt 2, Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.).



Prof. dr hab. Jacek Jaworski